

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK
Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
30-688 Kraków
ul. Medyczna 9

2-(2-Butoksyetoksy)etanol

Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego*

NDS: 67 mg/m³
NDSCh: 100 mg/m³
DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 8.10.2004
Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 22.03.2005

Słowa kluczowe: 2-(2-butoksyetoksy)etanol, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, działanie hemolityczne, NDS.

Key words: 2-(2-butoxyethoxy)ethanol, allergic contact dermatitis, hemolytic effect, MAC value.

2-(2-Butoksyetoksy)etanol (BEE) jest cieczą o małej prężności par, rozpuszczalną w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych, stosowaną głównie w roztworach wodnych jako czynnik czyszczący do wywabiania plam oraz składnik farb lateksowych i drukarskich.

Narażenie zawodowe na ten związek, wyrażone wielkością jego stężenia w powietrzu, nie przekracza najczęściej 60 mg/m³.

Nie ma danych co do toksyczności działania BEE u ludzi w warunkach jednorazowego lub powtarzanego narażenia. Natomiast obserwowano uczulające działanie tego związku na skórę u pojedynczych osób.

Wartości medialnych dawek śmiertelnych BEE powodują umieszczenie tego związku poza klasyfikacją substancji wg kryterium ostrej toksyczności. W warunkach narażenia powtarzanego obserwowano słabo zaznaczoną toksyczność układową manifestującą się zaburzeniami czynności nerek i hemolizą wewnątrznaczyniową. Na podstawie wyników wielu testów nie wykazano działania mutagennego i genotoksycznego, a także działania embriotoksycznego, fetotoksycznego czy teratogennego BEE. W dostępnym piśmiennictwie nie ma także danych na temat rakotwórczego działania tego związku.

Za podstawę wartości NDS dla BEE przyjęto wyniki badań na szczurach, którym związek ten podawano dożołądkowo przez 90 dni. U zwierząt obserwowano zaburzenia czynności nerek i łagodną hemolizę wewnątrznaczyniową. Przyjmując stężenie 290 mg/kg/dzień za wartość LOAEL i cztery współczynniki niepewności o łącznej wartości 32, obliczono wartość NDS równą 63,4 mg/m³. Zaproponowano dla BEE, zgodnie z projektem dyrektywy

* Wartości NDS i NDSCh 2-(2-butoksyetoksy)etanolu zostały przyjęte przez Komisję, która wnioskuje o ich wprowadzenie do wykazy wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy w rozporządzeniu ministra właściwego do spraw pracy (stan na dzień 10. 11.2005 r.).

Metoda oznaczania stężenia 2-(2-butoksyetoksy)etanol w powietrzu na stanowiskach pracy została opublikowana w „Podstawach i Metodach Oceny Środowiska Pracy” 2000, nr 4(42).

UE – przyjęcie wartości NDS wynoszącej 67 mg/m³. Ze względu na słabe działanie drażniące BEE obliczono i zaproponowano wartość NDSCh wynoszącą 100 mg/m³. Nie znaleziono podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-(2-butoksyetoksy)etanolu.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

Ogólna charakterystyka substancji (Merck 2001):

– wzór sumaryczny	C ₈ H ₁₈ O ₃
– wzór strukturalny	C ₄ H ₉ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -OH
– masa cząsteczkowa	162,23
– nazwa chemiczna	2-(2-butoksyetoksy)etanol
– nazwa w rejestrze CAS	2-(2-butoksyetoksy)etanol
– numer w rejestrze CAS	112-34-5
– numer indeksowy	603-096-00-8
– numer WE	203-961-6
– synonimy i nazwy handlowe:	glikol butoksydietylowy, butoksydiglikol, butoksyetoksyetanol, butyl carbitol, O-butyl-di- -ethylene glycol, butyl digol, butyl diicinel, butyl-ethyl-cellosolve, eter butylowy glikolu die-tylenowego, butyl-dioxitol i Dowanol DB.

Klasyfikacja substancji, wg rozporządzenia ministra zdrowia z dnia 28 września 2005 r. w sprawie wykazu substancji niebezpiecznych wraz z ich klasyfikacją i oznakowaniem – aktu wykonawczego do ustawy z dnia 11 stycznia 2001 r. o substancjach i preparatach chemicznych (DzU nr 11 z 2001 r., poz. 84, z późniejszymi zmianami): Xi i R36. Objasnienia symboli i zwrotów rodzaju zagrożenia: Xi – produkt drażniący; R36 – działa drażniąco na oczy.

Właściwości fizykochemiczne (Merck 2001):

– postać	bezbarwna ciecz, prawie bez zapachu
– temperatura topnienia	-68,1 °C
– temperatura wrzenia	230,4 °C (1013 hPa)
– gęstość względna (woda = 1)	0,9536 (w temp. 20 °C)
– gęstość par (powietrze = 1)	5,58
– prężność par	2,91 · 10 ⁻² hPa
– stężenie par nasyconych w powietrzu	0,003% obj. (w temp. 25 °C)
– log K _{OW}	0,56
– rozpuszczalność:	dobrze rozpuszczalny w wodzie, olejach, eterze alkoholu, acetonie i benzenie
– współczynniki przeliczeniowe:	1 ppm ≈ 6,64 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ ≈ 0,151 ppm.

Otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

2-(2-Butoksyetoksy)etanol jest związkiem syntetycznym, otrzymywanym w reakcji butanolu z tlenkiem etylenu (Merck 2001). Związek ten jest stosowany w roztworach wodnych (1 ÷ 50-procentowych) jako czynnik czyszczący twarde powierzchnie, środek do czyszczenia podłóg

(roztwory 11 ÷ 10-procentowe), środek czyszczący i nadający połysk karoseriom samochodowym (roztwory 1 ÷ 15-procentowe), czynnik odłuszczejący (roztwory 3 ÷ 5-procentowe), detergent przemysłowy (roztwory 1 ÷ 6-procentowe), (Göen i in. 2002), a także jako rozpuszczalnik i składnik farb lateksowych, farb drukarskich oraz tuszów do kopiowania. BEE jest substytutem dla lotnych rozpuszczalników węglowodorowych o wielu zastosowaniach (Ginhell i in. 1996).

Narażenie zawodowe na BEE może występować podczas jego produkcji, konfekcjonowania, magazynowania, transportu oraz stosowania.

Ze względu na małą prężność par ($2,91 \cdot 10^{-2}$ hPa) narażenie na BEE jest niewielkie. Podczas stosowania preparatów do czyszczenia twardych powierzchni, średnie stężenie BEE w powietrzu strefy oddychania nie przekraczało $5,3 \text{ mg/m}^3$, gdy maksymalne stężenie sięgało $10,6 \text{ mg/m}^3$ (Gibson i in. 1991). Podczas domowych prac malarskich maksymalne stężenia BEE w powietrzu nie przekraczały 54 mg/m^3 (Norbäck i in. 1996).

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

Obserwacje kliniczne. Zatrucie ostre

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat zatruc ostrych 2-(2-butoksyetoksy)etanolem. Opisano dwa przypadki kontaktowego zapalenia skóry w postaci krost na skórze rąk (Abpe 2000) oraz uogólnionych zmian skórnych (Berlin i in. 1995) u osób narażonych na ten związek. W obu przypadkach potwierdzono reakcję uczuleniową na BEE za pomocą testu płatkowego.

Obserwacje kliniczne. Zatrucie przewlekłe

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych dotyczących zatruc przewlekłych 2-(2-butoksyetoksy)etanolem.

Badania epidemiologiczne

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat badań epidemiologicznych nad zdrowotnymi skutkami narażenia na 2-(2-butoksyetoksy)etanol.

DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

Toksyczność ostra

Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 2-(2-butoksyetoksy)etanolu przedstawiono w tabeli 1. Wynika z nich, że związek ten można, zgodnie z kryteriami ostrej toksyczności (DzU 1997 nr 105, poz. 671) – umieścić poza klasyfikacją, ponieważ wartość LD_{50} *per os* dla substancji szkodliwych u szczura mieści się w zakresie 200 ÷ 2000 mg/kg.

Klinicznymi objawami ostrego zatrucia BEE u samców myszy CD-1 było zmniejszenie aktywności ruchowej, utrudniony i szybki oddech, brak łaknienia, nieznaczne osłabienie (do umiarkowanego), drżenia mięśniowe i krańcowe wyczerpanie. W badaniu sekcyjnym obserwowano obecność krwi w moczu (Eastman Kodak 1981).

Tabela 1.**Wartości medialnych dawek i stężeń śmiertelnych 2-(2-butoksyetoksy)etanolu u różnych gatunków zwierząt (Gingell i in. 1996)**

Gatunek zwierząt	Droga podania	Wartość LD ₅₀ , mg/kg	Wartość LC ₅₀ , mg/m ³
Mysz	dożołądkowa	2400 ÷ 5500	
Szczur		5100 ÷ 9600	
Świnka morska		2000	
Królik		2200	
Królik	naskórna	2760	
	(zamknięta)		
	(otwarta)	4000	
Szczur	oddechowa		> 120

Podobne objawy obserwowano u samców szczurów po dożołądkowym podaniu BEE w jednorazowej dużej dawce. W badaniu sekcyjnym stwierdzono krwimocz oraz obecność krwi w żołądku i jelitach.

Zwrócono również uwagę na słabe działanie drażniące tego związku na skórę oraz oko królika i świnki morskiej (Gingell i in. 1996).

Toksyczność przewlekła

Istniejące dane na temat skutków powtarzanego narażenia na 2-(2-butoksyetoksy)etanol u szczurów podano w tabeli 2.

Szczury samce otrzymywały BEE w wodzie do picia w dawkach: 51; 94 lub 650 mg/kg/dzień przez 50 dni. W żadnej grupie zwierząt nie obserwowano zmian patologicznych. Natomiast u szczurów pobierających ten związek w dawkach 94 lub 650 mg/kg/dzień wystąpił spadek spożycia paszy (Smyth, Carpenter 1948).

Samcom szczurów (po 10 zwierząt w grupie) podawano sondą do żołądka nierozcieńczony BEE w dawkach: 0; 891; 1782 lub 3564 mg/kg m.c. przez 5 dni/tydz. w ciągu 6 tygodni. Obserwowano następujące objawy toksycznego działania związku: krwimocz, ślady krwi wokół nosa i pyska, a u jednego szczura po największej dawce BEE (3564 mg/kg) – duszność i krańcowe wyczerpanie. U szczurów otrzymujących badany związek w dawkach 1782 lub 3564 mg/kg wystąpił spadek masy ciała pod koniec doświadczenia oraz spadek stężenia hemoglobiny i liczby erytrocytów we krwi obwodowej. W badaniu sekcyjnym wykazano wzrost bezwzględnej i względnej masy śledziony i wątroby, przekrwienie śledziony, zmniejszenie liczby komórek w czerwonej miazdze śledziony, zabarwienie podobne do hemosyderyny i powiększenie tego narządu oraz obecność krwi w pęcherzu moczowym. Obserwowano również hiperkeratozę i akantozę błony śluzowej żołądka u kilku szczurów, wałeczki białkowe (u wszystkich szczurów narażonych na BEE) i hemosyderynę w proksymalnych kanalikach krętych nerek (po dawkach 1782 i 3564 mg/kg), (Eastman Kodak 1984).

Tabela 2.

Skutki powtarzanego narażenia szczurów na 2-(2-butoksyetoksy)etanol

Droga narażenia	Dawka/stężenie	Czas narażenia	Skutki narażenia	Piśmiennictwo
<i>Per os</i> (woda do picia)	51; 94; 650 mg/kg/dz.	50 dni	brak zmian patologicznych; spadek spożycia paszy	<i>Smyth, Carpenter</i> 1948
<i>Per os</i> (sondą do żołądka)	890; 1780; 3560 mg/kg/dz.	42 dni	brak zmian; spadek masy ciała i spożycia paszy, zmniejszenie liczby erytrocytów, hemoliza, krople hialinowe w kanalikach nerkowych	Eastman Kodak 1984
<i>Per os</i> (sondą do żołądka)	50; 290 mg/kg/dz.	90 dni	brak zmian; nieznaczny wzrost mocznika we krwi i NAG w moczu, nieznaczne zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi	<i>Hobson</i> i in. 1987
Dermalna	200; 600; 2000 mg/kg/dz.	90 dni	brak zmian masy ciała i spożycia paszy, aktywności ruchowej oraz zmian histopatologicznych; wartość NOAEL = 2000 mg/kg/dz.	<i>Beyronty</i> i in. 1993
Inhalacyjna	13; 39; 117 mg/m ³	35 dni	brak zmian u samców; u samic nieznaczna wakuolizacja hepatocytów w ostatnich dwóch grupach	<i>Gushow</i> i in. 1984
Inhalacyjna	93 mg/m ³	90 dni	brak zmian	BASF 1992

U szczurów, otrzymujących dożołądkowo BEE w dawkach: 0; 50 lub 290 mg/kg/dzień 5 dni tygodniowo przez 90 dni, obserwowano również po największej dawce tego związku (290 mg/kg/dz.) nieznaczny spadek liczby erytrocytów oraz zaburzenia czynności nerek wyrażone nieznacznym wzrostem stężenia mocznika we krwi i aktywności *N*-acetylo- β -glukozaminidazy (NAG) w moczu (*Hobson* i in. 1987). Na podstawie wyników tych badań *Gingell* i in. (1996) zaproponowali wartość NOAEL dla BEE wynoszącą 300 mg/kg m.c.

Szczury Sprague-Dawley, obojga płci, otrzymywały naskórną (narażenie zamknięte) wodne roztwory BEE (10-; 30- lub 100-procentowe w/v) w dawkach: 0; 200; 600 lub 2000 mg/kg/dzień w przeliczeniu na badaną substancję. Czas narażenia wynosił 5 dni w tygodniu przez 13 tygodni. U zwierząt oceniano działanie neurotoksyczne BEE za pomocą wskaźników jakościowych i ilościowych (m.in. spontaniczną aktywność ruchową, siłę chwytaną przednich i tylnych łap) oraz zmiany histopatologiczne. W porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej nie stwierdzono zmian w spożyciu paszy i masie ciała oraz zaburzeń neurologicznych w żadnej grupie zwierząt narażonych na BEE. Nie wykazano także zmian histopatologicznych w tkance nerwowej i narządach mięsnych (*Beyronty* i in. 1993).

Szczury samce i samice (po 10 zwierząt w grupie) poddawano (narażenie naskórną zamknięte) miejscowemu działaniu wodnych roztworów BEE o stężeniach: 0; 10-, 30- lub 100-procentowych 6 h dziennie przez 5 dni tygodniowo w ciągu 13 tygodni. W żadnej grupie zwierząt nie wystąpiły zmiany układowe. Jedynym skutkiem działania badanego związku było podrażnienie skóry w postaci rumienia w miejscu podania związku. Liczba zwierząt reagujących na BEE rosła ze wzrostem stężenia tego związku i czasu trwania narażenia. Samice były bardziej podatne na drażniące działanie BEE w porównaniu z samcami (*Auletta* i in. 1993).

Szczury Fischer 344 (15 samców i 15 samic w grupie) narażano w ciągu 5 tygodni na pary BEE o stężeniach: 0; 13; 39 lub 117 mg/m³ przez 6 h dziennie i 5 dni w tygodniu. U samic obserwowano zabrudzenie moczem okolicy cewki moczowej, a u samców podwyższoną

aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi. Badanie sekcyjne wykazało nieznaczną wakuolizację hepatocytów u samic narażonych na ten związek o stężeniu 39 lub 117 mg/m³ oraz wzrost względnej masy wątroby i bladeść tego narządu u trzech samic w grupie o największym narażeniu (Gushow i in. 1984).

ODLEGŁE EFEKTY TOKSYCZNE

Działanie mutagenne

2-(2-Butoksyetoksy)etanol nie wykazywał działania mutagennego i genotoksycznego w wielu testach in vitro i in vivo. Związek ten nie powodował mutacji punktowych u *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535 i TA1537 z udziałem i bez udziału aktywacji metabolicznej. Nie wywoływał również aberracji chromosomowych w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO) in vitro i nie indukował nieplanowej syntezy DNA w hodowli hepatocytów. Natomiast spowodował niewielki, lecz statystycznie znamiennej wzrost częstości występowania postępowych mutacji genowych w komórkach chłoniaka mysiego L5178YTK^{+/-} w warunkach bez aktywacji metabolicznej. Z drugiej strony związek ten nie indukował recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią u *Drosophila melanogaster* (Thompson i in. 1984).

BEE nie indukował postępowych mutacji genowych na locus HGPRT w komórkach CHO in vitro oraz mikrojąder w szpiku kostnym myszy in vivo (Gollapudi i in. 1993).

Działanie rakotwórcze

W dostępnym piśmiennictwie nie ma informacji na temat rakotwórczego działania 2-(2-butoksyetoksy)etanolu. Brak skutków działania mutagennego i genotoksycznego wskazuje, iż związek ten nie jest genotoksycznym kancerogenem.

Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Ciężarne myszy CD-1 (50 zwierząt) otrzymywały 2-(2-butoksyetoksy)etanol dożołądkowo w dawce 500 mg/kg/dzień między 7. i 14. dniem ciąży. Podobnie jak w grupie kontrolnej (49 myszy) przeżyły wszystkie myszy grupy badanej. U zwierząt narażonych nie stwierdzono w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi różnic w zakresie odsetka żywych płodów ogółem (97%), liczby żywych płodów w miocie, przeżywalności pourodzeniowej, urodzeniowej masy ciała i przyrostu masy ciała w okresie do 3. dnia po urodzeniu (Schuler i in. 1984).

W innym badaniu podawano ciężarnym szczurom Wistar BEE w paszy w dawkach: 0; 26; 116 lub 633 mg/kg w okresie 0 ÷ 20. dnia ciąży. U samic pobierających badany związek stwierdzono statystycznie znamienne zahamowanie przyrostu masy ciała przy niezmiennym spożyciu paszy i braku klinicznych objawów zatrucia. Nie obserwowano istotnych różnic między grupami w zakresie strat przed- i poimplantacyjnych, liczby żywych płodów, masy ciała płodów oraz masy łożyska. W badaniach makroskopowych płodów, ich układu kostnego oraz narządów wewnętrznych nie stwierdzono wad wrodzonych lub upośledzonego rozwoju układu kostnego. W badaniach postnatalnych stwierdzono wysoki wskaźnik przeżycia i prawidłowy rozwój somatyczny (Ema i in. 1988).

Powyższe dane wskazują, że BEE nie działa embriotoksycznie, fetotoksycznie i teratogennie u gryzoni. Ponadto związek ten nie wpływa na postnatalny rozwój potomstwa.

TOKSYKOKINETYKA

Wchłanianie

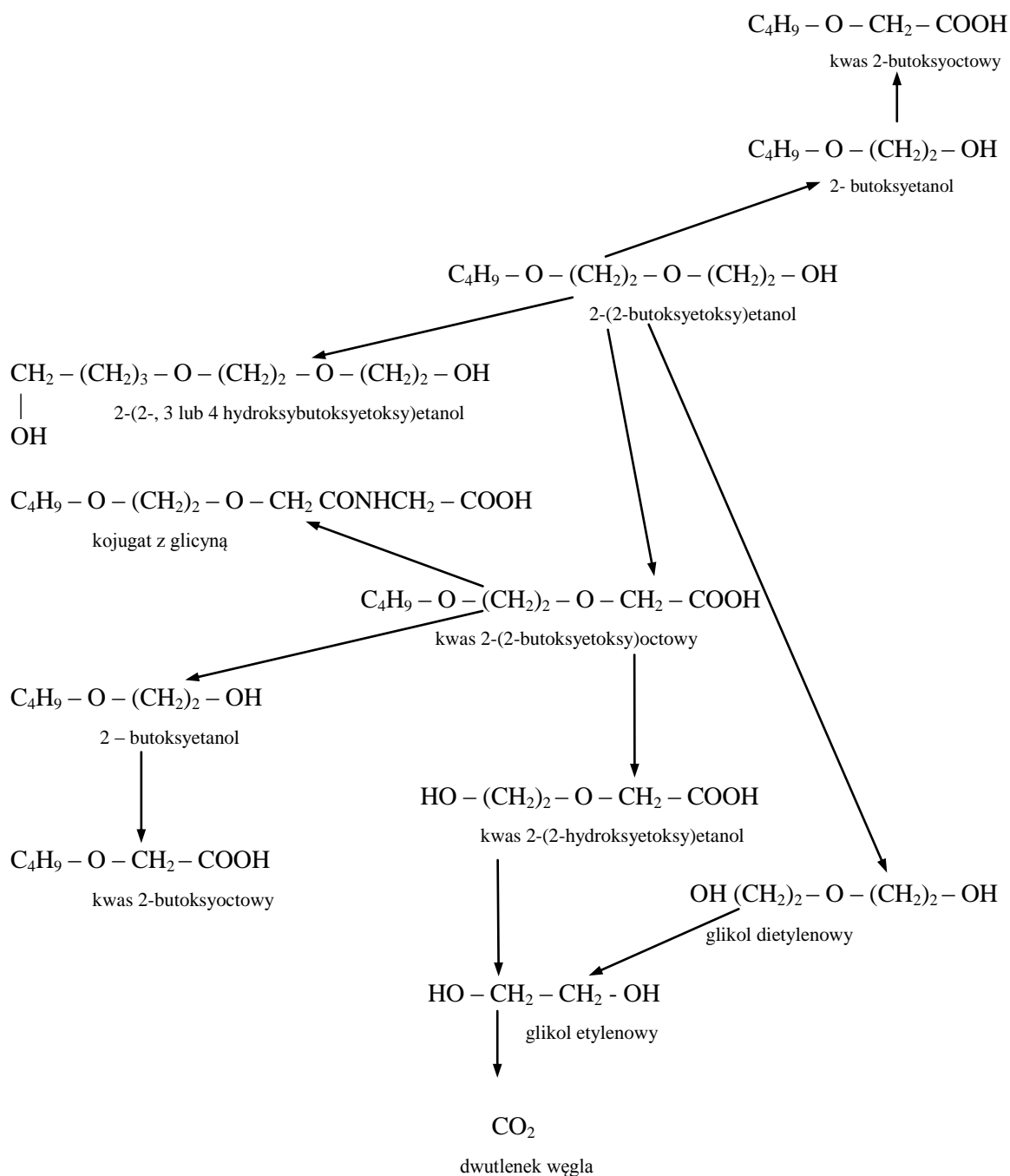
2-(2-Butoksyetoksy)etanol wchłania się do organizmu przez skórę, w drogach oddechowych i z przewodu pokarmowego. Szybkość wchłaniania tego związku przez warstwę rogową ludzkiego naskórka *in vitro* wynosiła $0,292 \pm 133 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$, podczas gdy przez skórę szczura – $0,506 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (Barber i in. 1992). W innym badaniu *in vitro* szybkość wchłaniania BEE przez naskórek ludzki określono na poziomie $0,035 \pm 0,025 \text{ mg/cm}^2/\text{h}$ (Dugard i in. 1984). W badaniach *in vivo* u szczurów samców i samic szybkość wchłaniania BEE przez skórę grzbietu wynosiła odpowiednio 0,73 i 1,46 $\text{mg/cm}^2/\text{h}$ (Boatman i in. 1993).

Rozmieszczenie

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat rozmieszczenia 2-(2-butoksyetoksy)etanolu w organizmie. Biorąc pod uwagę hydrofilowy charakter tego związku ($\log K_{ow} = 0,56$), można przypuszczać, że ulega on równomiernemu rozmieszczeniu we krwi i tkankach bogatych w wodę, a w związku z tym, jego kumulacja w organizmie jest mało prawdopodobna.

Metabolizm

Przemiany metaboliczne 2-(2-butoksyetoksy)etanolu przedstawiono na rysunku 1. U szczurów dominującą przemianę stanowi utlenianie BEE do kwasu 2-(2-butoksyetoksy)octowego (BEAA) z wydajnością 60% dawki (Deisinger, Guest 1989). Proces ten obserwowano również u ludzi zawodowo narażonych na BEE (Göen i in. 2002). U szczurów BEE ulegał częściowo sprzężaniu z kwasem glukuronowym ($5,2 \div 8,2\%$ dawki) (Boatman i in. 1993). Ponadto zidentyfikowano wiele innych metabolitów w moczu w ilościach śladowych, jak 2-butoksyetanol, kwas 2-butoksyoctowy i 2-(2-butoksyetoksy)acetyloglicyna. Około 5% dawki ^{14}C -BEE ulegało przemianie do $^{14}\text{CO}_2$. Ponieważ znacznik był umiejscowiony na grupie etylenowej, można zatem przypuszczać, iż CO_2 był produktem całkowitego utlenienia glikolu etylenowego, którego pośrednimi metabolitami były kwasy: glikolowy, glioksalowy, szczawiowy i mrówkowy (Deisinger, Guest 1989).



Rys. 1. Schemat przemian metabolicznych 2-(2-butoksyetoksy)etanolu (Deisinger, Guest 1989)

Wydalanie

Główną drogą wydalania 2-(2-butoksyetoksy)etanolu i jego metabolitów są nerki. Po dożołądkowym podaniu szczurom ^{14}C -BEE w jednorazowej dawce 200 lub 2000 mg/kg wykazano w moczu obecność radioaktywności: 58,5; 41,6 oraz 82,3 lub 81,3%, odpowiednio po 8 i 24 h od podania związku. Tak więc, 81 ÷ 82% dawki znacznika wydalano się z moczem w ciągu pierwszych 24 h po podaniu. Kolejne 2% dawki wydalano się przez nerki do 48 h po podaniu. W późniejszym czasie oznaczano tylko śladowe ilości znacznika. Wydalanie z kałem stanowiło odpowiednio 2 i 3% dawki. Większość znacznika odzyskiwano z wodnych

ekstraktów kału pobranego w ciągu pierwszych 24 h. Około 5% znacznika stwierdzono w powietrzu wydechowym, niezależnie od dawki badanego związku. W moczu zidentyfikowano następujące metabolity: produkty sprzęgania BEE (15,4 lub 6,8%), 2-(2-,3- lub 4-hydroksybutoksy)etoksyetanol (odpowiednio 11,5 lub 31,5%), glikol dietylenowy (11,8%) oraz kwas 2-butoksyetoksyoctowy (odpowiednio 58,9 i 53,4%), (*Deisinger, Guest 1989*).

MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat mechanizmu toksycznego działania 2-(2-butoksyetoksy)etanolu.

DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat łącznego działania 2-(2-butoksyetoksy)etanolu z innymi ksenobiotykami.

ZALEŻNOŚĆ EFEKTU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Dane dotyczące zależności efektu toksycznego od wielkości narażenia na 2-(2-butoksyetoksy)etanol pochodzą wyłącznie z wyników badań doświadczalnych na zwierzętach.

U szczurów otrzymujących BEE dożołądkowo w dawkach: 890; 1780 lub 3560 mg/kg/dzień przez 42 dni nie obserwowano po najmniejszej dawce żadnych zmian patologicznych. Po podaniu tego związku w dawkach 1780 lub 3560 mg/kg/dzień stwierdzono spadek spożycia paszy i zmniejszenie masy ciała, spadek liczby erytrocytów i objawy hemolizy wewnątrznaczyniowej, a w badaniu morfologicznym obserwowano krople hialinowe w kanalikach nerkowych (*Eastman Kodak 1984*). Wartość NOAEL dla BEE w tym doświadczeniu można przyjąć równą 890 mg/kg/dzień.

W innym doświadczeniu, gdy szczurom podawano dożołądkowo BEE w dawkach 50 lub 290 mg/kg/dzień przez 90 dni, nie obserwowano po najmniejszej dawce żadnych zmian związanych z narażeniem. Po większej dawce (290 mg/kg/dzień) wystąpił nieznaczny wzrost stężenia mocznika i zmniejszenie liczby erytrocytów we krwi oraz wzrost aktywności NAG w moczu (*Hobson i in. 1987*). Na podstawie tych wyników przyjęto stężenie BEE równe 50 mg/kg/dzień za wartość NOAEL. W doświadczeniu, w którym badany związek podawano naskórnym (narażenie zamknięte) w roztworach wodnych w dawkach: 0; 200; 600 lub 2000 mg/kg/dzień przez 5 dni w tygodniu i 6 h dziennie w ciągu 13 tygodni, nie stwierdzono po żadnej dawce BEE zmian masy ciała, spożycia paszy, spontanicznej aktywności ruchowej, objawów neurologicznych czy zmian histopatologicznych w układzie nerwowym i narządach mięsnych. Przyjęto dawkę 2000 mg/kg/dzień za wartość NOAEL w tym doświadczeniu (*Beyronty i in. 1993*).

Szczury obojga płci narażano inhalacyjnie w ciągu 35 dni na BEE o stężeniach: 13; 39 lub 117 mg/m³ 5 dni w tygodniu przez 6 h dziennie. U samców nie stwierdzono żadnych zmian patologicznych, natomiast u samic narażonych na BEE o stężeniu 39 i 117 mg/m³ obserwowano nieznaczną wakuolizację hepatocytów (*Gushow i in. 1984*).

NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

Istniejące wartości NDS

W Polsce nie ustalono wartości NDS dla 2-(2-butoksyetoksy)etanolu. Tylko w Niemczech ustalono wartość MAK wynoszącą 100 mg/m^3 (DFG 2001; ACGIH 2005). Podstawą tej wartości była możliwość wywołania stanu zapalnego przez BEE w drogach oddechowych (Göen i in. 2002).

Unia Europejska zaleciła dla 8-godzinnego narażenia na działanie BEE odpowiednio wartości TWA i STEL wynoszące $67,5$ i $101,2 \text{ mg/m}^3$ (Recommendation 2002).

Podstawy proponowanej wartości NDS

Z uwagi na brak danych dotyczących toksyczności 2-(2-butoksyetoksy)etanolu u narażonych ludzi, podstawą wartości NDS dla tego związku mogą być wyniki badań doświadczalnych na zwierzętach.

Za efekty krytyczne wywołane przez ten związek można przyjąć zmiany układowe wyrażone niewielką hemolizą wewnątrznaczyniową i zaburzeniami czynności nerek. Na podstawie wyników badań Hobsona i in. (1987), w których wartość LOAEL wynosi 290 mg/kg/dzień , a także przyjmując następujące współczynniki niepewności: $A = 2$ dla różnic wrażliwości osobniczej, $B = 4$ dla różnic wrażliwości gatunkowej i drogę podania, $C = 2$ czas trwania doświadczenia oraz $D = 2$ przejście z wartości LOAEL do wartości NOAEL, obliczono:

$$D_h = D_i \cdot 70/10 = 290 \text{ mg/kg} \cdot 70 \text{ kg}/10 \text{ m}^3 = 2030 \text{ mg/m}^3,$$

gdzie:

- D_i = dawka BEE pobrana przez szczura drogą pokarmową
- D_h = dawka BEE równoważna dla człowieka o masie ciała 70 kg i wentylacji płuc $10 \text{ m}^3/8 \text{ h}$, przeliczona na stężenie w powietrzu na podstawie wzoru:

$$\begin{aligned} \text{NDS} &= D_h/A \cdot B \cdot C \cdot D \\ \text{NDS} &= 2030 \text{ mg/m}^3/32 \\ \text{NDS} &= 63,4 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

W związku z powyższym, proponuje się przyjęcie wartości NDS dla 2-(2-butoksyetoksy)etanolu, wynoszącej 67 mg/m^3 (podobnie jak w projekcie dyrektywy Unii Europejskiej), a ponieważ związek ten wywiera słabe działanie drażniące na skórę, oczy i górne drogi oddechowe, dlatego proponuje się także przyjęcie wartości NDSCh wynoszącej 100 mg/m^3 , co wynika z następujących obliczeń:

$$\begin{aligned} \log \text{NDSCh} &= \log \text{NDS} + u(P) \cdot \log Sg \\ \text{NDSCh} &= \text{NDS} \cdot Sg^{u(P)}, \end{aligned}$$

gdzie:

- $u(P)$ – współczynnik związany z prawdopodobieństwem przekroczenia wartości krótkoterminowej równy $1,53$

- Sg – standardowe odchylenie średniej geometrycznej (w zakresie 1,5 ÷ 2,0)
- log Sg – 0,18 ÷ 0,3.

$$\begin{aligned} \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot \text{NDS} \div 2,888 \cdot \text{NDS} \\ \text{NDSCh} &= 1,859 \cdot 63 \div 2,888 \cdot 63 \\ \text{NDSCh} &= 117,1 \div 181,9 \text{ mg/m}^3. \end{aligned}$$

Obecnie nie ma merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) 2-(2-butoksyetoksy)etanolu.

ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

lek. BOŻENA NOWAKOWSKA
specjalista medycyny pracy
Instytut Medycyny Pracy
90-950 Łódź
ul. św. Teresy 8

Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, nerki, spojówki i skórę. Morfologia krwi z oceną mikroskopową obrazu krwinek czerwonych, badanie ogólne moczu oraz badanie poziomu kreatyniny w surowicy w zależności od wskazań.

Zakres badań okresowych

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, nerki, spojówki i skórę. Morfologia krwi z oceną obrazu krwinek czerwonych, badanie ogólne moczu oraz badanie poziomu kreatyniny w surowicy w zależności od wskazań.

Częstotliwość badań okresowych: co 3 lata.

Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ krwiotwórczy, nerki, spojówki i skórę. Morfologia krwi z oceną obrazu krwinek czerwonych, badanie ogólne moczu oraz badanie poziomu kreatyniny w surowicy.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia osoby przyjmowanej do pracy czy pracownika.

Narządy (układy) krytyczne

Krwinki czerwone, nerki, spojówki i skóra.

Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby przebiegające ze zwiększoną hemolizą, choroby nerek z zaburzeniami funkcji, przewlekłe stany zapalne spojówek oraz przewlekłe stany zapalne skóry, zwłaszcza na tle alergicznym.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badania profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika czy osoby przyjmowanej do pracy.

PIŚMIENNICTWO

Abpe S.S.W. (2000) Occupational contact dermatitis from diethylene glycol monobutyl ether in a podiatrist. *Contact Dermat.* 43, 225.

ACGIH (2005) Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices.

Auletta C.S. i in. (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether. Ed. 4. Dermal subchronic/ reproduction study in rats. *J. Am. College Toxicol.* 12, 161-168.

Barber E.D. i in. (1992) A comparative study of the rates of in vitro percutaneous absorption of eight chemicals using rat and human skin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 493-497.

Berlin K., Jophanson G., Lindberg M. (1995) Hypersensitivity to 2-(2-butoxyethoxy)ethanol. *Contact Dermat.* 32, 54.

Beyronty P. i in. (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether. Ed. 5. Dermal subchronic neurotoxicity study in rats. *J. Am. College Toxicol.* 12, 169-174.

Boatman R.J. i in. (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether. 2. Disposition studies with 14-C-diethylene glycol butyl ether and 14-C-diethylene glycol butyl ether acetate after dermal application to rats. *J. Am. College Toxicol.* 12, 145-154.

Deisinger P.J., Guest D. (1989) Metabolic studies with diethylene glycol monobutyl ether acetate (DGBA) in the rat. *Xenobiotica* 19, 981-989.

DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2001) List of MAK and BAT Values 201. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Report No. 37, Weinheim, Wiley-VCH.

Dugard P.H. i in. (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin in vitro. *Environ. Health Perspect.* 57, 193-197.

Eastman Kodak Company, unpublished report (1984) Toxicity studies with diethylene glycol butyl ether. Six weeks repeat dose study (cyt. za *Gibson* i in. 1991).

Ema M., Itami T., Kawasaki H. (1988) Teratology study of diethylene glycol mono-n-butyl ether in rats. *Drug. Chem. Toxicol.* 11, 97-111.

- Gibson W.B.* i in. (1991) Diethylene glycol monobutyl ether concentrations in room air from application of cleaner formulations to hard surfaces. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.* 1, 369-383.
- Gingell R.* i in. (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether 1. Exposure and risk assessment. *J. Am. College Toxicol.* 12, 139-144.
- Gingell R.* i in. (1996) Toxicology of diethylene glycol butyl ether. *Occup. Hyg.*, 2, 293-302.
- Gallapudi B.B.* i in. (1993) Toxicology of diethylene glycol butyl ether 3. Genotoxicology evaluation in an in vitro gene mutation assay and an in vitro cytogenetic test. *J. Am. College Toxicol.* 12, 155-159.
- Göen T., Korinth G., Drexler H.* (2002) Butoxyethoxyacetic acid, a biomarker of exposure to water-based cleaning agents. *Toxicol. Lett.* 134, 295-300.
- Gushow T.S.* i in. (1984) A five week repeated vapor inhalation study in rats. Dow Chemical (cyt. za *Gingel* i in. 1996).
- Hobson D.W.* i in. (1987) The subchronic toxicity of diethylene glycol butyl ether administered orally to rats. *Toxicologist* 6, 1986 (abstract 659).
- Merck (2001) The Merck Index. 13th ed. Merck & CO. NJ, INC., Whitehouse Station, 1556.
- Norbäck D.* i in. (1996) House pointers', exposure to glycols and glycol ethers from water based points. *Occup. Hyg.* 2, 111-117.
- Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-(2-butoxyethoxy)ethanol. SCOEL/SYM/101 final December 2002.
- Schuler R.L.* i in. (1984) Results of testing fifteen glycol ethers in a short-term in vivo reproductive toxicity assay. *Environ. Health Perspect.* 57, 141-146.
- Smyth H.F., Carpenter C.P.* (1948) Further experience with the range finding test in the industrial toxicology laboratory. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 30, 63-68 (cyt. za *Gibson* i in. 1991).
- Thompson E.D.* i in. (1984) Mutagenicity testing of diethylene glycol monobutyl ether. *Environ Health Perspect.* 57, 105-112.

ANDRZEJ STAREK

2-(2-Butoxyethoxy)ethanol. Documentation

A b s t r a c t

2-(2-Butoxyethoxy)ethanol (BEE) is a liquid with low vapor pressure. It is miscible with water and organic solvents. BEE is used as a solvent in paints, dyes, inks, detergents and cleaners and also as an intermediate and as a component of fire extinguisher foam and hydraulic fluids.

There are no data available on toxicity of BEE in humans.

Acute toxicity of this chemical is low in rats and rabbits. It is not irritating to the skin, but irritates the eye. Undiluted BEE is not sensitizing in guinea pigs, but positive skin reaction to this compound in single humans has been observed. The systemic toxicity of BEE is low. The critical effects are local irritation of the lung, disturbance renal function, and intravascular hemolysis. BEE did not show genotoxicity in many tests and also embryotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity. There are no data available on carcinogenicity.

In setting exposure limits, the results of a subchronic intragastric exposure in rats were considered. Based on the LOAEL value (290 mg/kg/day) and the relevant uncertainty factors, a MAC (TWA) value was calculated at 63.4 mg/m³. The MAC (TWA) and MAC (STEL) values of 67 mg/m³ and 100 mg/m³, respectively were suggested. These values are consistent with project of European Commission Directions.